

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation⁴ : A61K 47/00, 31/725	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 87/ 04350 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Juli 1987 (30.07.87)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP86/00750 (22) Internationales Anmeldedatum: 15. Dezember 1986 (15.12.86) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 36 01 132.0 (32) Prioritätsdatum: 16. Januar 1986 (16.01.86) (33) Prioritätsland: DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: BANNERT, Christian [DE/DE]; Miltenbergstrasse 17, D-8900 Augsburg 22 (DE). (74) Anwalt: WEICKMANN, H.; Möhlstr. 22, D-8000 München 80 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: PROCESS FOR IMPROVING THE ADHERENCE OF GELS TO MUCOUS MEMBRANES (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR VERBESSERUNG DER HAFTFÄHIGKEIT VON GELEN AUF DER SCHLEIMHAUT (57) Abstract For improving the adherence of gels to the mucous membranes, one applies separately to the same area of a mucous membrane two components capable of forming together a gel, for example a metallic salt and at least one polysaccharide. This gel is useful as carrier for medicaments. (57) Zusammenfassung Zur Verbesserung der Haftfähigkeit von Gelen auf der Schleimhaut, trägt man zwei miteinander zur Gelbildung befähigte Komponenten, z.B. ein Metallsalz und mindestens ein Polysaccharid, einzeln auf denselben Bereich einer Schleimhaut auf. Ein solches Gel eignet sich als Trägermaterial für ein Arzneimittel.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabun	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	HU	Ungarn	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	IT	Italien	RO	Rumänien
BJ	Benin	JP	Japan	SD	Sudan
BR	Brasilien	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
FI	Finnland	ML	Mali		

B e s c h r e i b u n g

Verfahren zur Verbesserung der Haftfähigkeit von Gelen auf der Schleimhaut

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Verbesserung der Haftfähigkeit von Gelen auf der Schleimhaut und ein dazu geeignetes Mittel.

Zur Behandlung von Erkrankungen der Schleimhäute hat es sich als nützlich erwiesen, Gele zu verwenden. Zum einen können sie eingesetzt werden zum Schutz und zum Feuchthalten von Schleimhäuten. Andererseits werden sie verwendet, um Desinfizientia und Arzneistoffe auf die Schleimhaut aufzubringen und dort wirken zu lassen. Diese Gele, die aus synthetischen oder pflanzlichen Stoffen hergestellt werden und verschiedene Wirkstoffe enthalten können, werden auf die Schleimhaut im Nasen-, Mund-, Rachen-, Urogenitalbereich und Gastrointestinaltrakt aufgetragen.

So ist es beispielsweise aus DE-OS 31 52 319 bekannt, für Blutungen im Gastrointestinaltrakt wasserlösliche Alginat in Form eines Geles zur Blutstillung zu verwenden. Nachteil dieser bekannten Substanzen ist es jedoch, daß sie auf der Schleimhaut schlecht haften, so daß sie an der Stelle, an der sie aufgetragen werden und wirken sollen, nicht allzu lange verweilen. Sie perlen von der Schleimhaut ab und können die erwünschte Wirkung nicht erzielen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es nun, diese bekannten Nachteile zu verhindern und ein Verfahren zu schaffen, um die Haftung von Gelen auf der Schleimhaut zu verbessern.

- 2 -

Dieses Ziel wird erreicht durch ein Verfahren zur Verbesserung der Haftfähigkeit von Gelen auf der Schleimhaut, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man zwei miteinander zur Gelbildung befähigte Komponenten einzeln auf denselben Bereich einer Schleimhaut aufträgt.

Es hat sich überraschenderweise gezeigt, daß dann, wenn nicht das fertige Gel, sondern miteinander zur Gelbildung befähigte Komponenten auf die Schleimhaut aufgetragen werden, die dann auf der Schleimhaut ein Gel bilden, eine gute Haftung erreicht werden kann.

Die beiden zur Gelbildung befähigten Komponenten werden getrennt voneinander gelöst. Die Lösungen werden dann nacheinander oder gleichzeitig aufgetragen. Das Auftragen kann in üblicher Weise geschehen. Bevorzugt werden die beiden Komponenten auf die Schleimhaut aufgesprüht, durch Trinken der beiden Lösungen oder durch Sonden bzw. Katheter auf die entsprechende Stelle aufgebracht.

Als zur Gelbildung befähigte Komponenten können Substanzen verwendet werden, die bei der Vermischung zu einer Gelbildung führen. Sie müssen darüberhinaus schleimhautverträglich sein und dürfen nicht toxisch sein. Geeignet sind beispielsweise Kombinationen von Alginsäure, Polyguluronsäure, Polymannuronsäure, Propylenglykolalginsäure, Polygalacturonsäure, deren Salze oder Ester oder deren Mischungen sowie Pectin mit pharmazeutisch verträglichen Metallsalzen.

Bevorzugt werden als gelbildende Komponenten Calciumsalze zusammen mit Alginsäure oder einem ihrer Derivate oder mit einem Pektin mit niedrigem Veresterungsgrad eingesetzt. Calciumsalze reagieren mit Alginsäure und

Pektinen und deren Derivaten und bilden Quervernetzungen. Mit steigendem Gehalt des Metallsalzes tritt zunächst Verdickung und dann Gelbildung ein. Als Metallsalz werden bevorzugt Calciumsalze verwendet, wobei als Calciumsalze alle pharmazeutisch verträglichen Salze verwendet werden können wie Calciumchlorid oder Calciumsalze mit organischen Anionen wie Citrat, Lactat, Aspartat, Saccharat, Oxovalerat, Gluconat, Lactobionat und Lactogluconat. Bevorzugt wird Calciumgluconat verwendet.

Als Alginsäurederivat wird bevorzugt Natriumalginat, von dem alle Viskositätstypen zur Anwendung kommen können. Sie werden durch die Viskosität der 1%igen Lösung klassifiziert. Die Messung erfolgt bei 25°C mit einem Brookfield-Viskosimeter. Handelsübliche Algintypen sind:

sehr niedrigviskoses Natriumalginat (5 cps),
niedrigviskoses Natriumalginat (50 cps),
hochviskoses Natriumalginat (400 cps),
sehr hochviskoses Natriumalginat (1350 cps).

Neben der Alginsäure sind in den Braunalgen noch andere Mono- und Polysaccharide enthalten. Bedeutsam für die Schleimhäute sind dabei die Fucose und die Estersulfate. Durch geeignete Methoden zur Aufarbeitung der Braunalgen können Gemische aus Alginaten, Fucose und Estersulfaten gewonnen werden. Diese Gemische eignen sich ebenfalls als Komponenten zur Gelbildung in dem erfindungsgemäßen Verfahren.

Als Pektin wird bevorzugt ein Pektin mit niedrigem Veresterungsgrad verwendet. Beispielsweise geeignet sind Polygalacturonsäuren mit einem Anteil von etwa 37 bis 39 % methoxylierten Carboxylgruppen.

Die beiden Komponenten werden gelöst verwendet. Dabei wird bevorzugt das Metallsalz in einer Konzentration von 0,1 bis 50 mMol Metall/100 ml und das Polysaccharid in einer Konzentration von 0,1 bis 12,5 Gew.-% verwendet. Die jeweilig einzusetzende Konzentration kann leicht bestimmt werden. Sie ist auch abhängig von dem Viskositätsgrad des verwendeten Polysaccharids.

Als Lösungsmittel werden pharmazeutisch verträgliche Mittel verwendet, die die jeweilige Komponente gut lösen. Bevorzugt wird destilliertes Wasser verwendet, das mit einem pharmazeutisch verträglichen Konservierungsmittel versehen ist.

Das erfindungsgemäß gebildete Gel kann dazu verwendet werden, die Schleimhaut feucht zu halten oder zu schützen. Weiterhin kann in einer weiteren Ausführungsform mit einer der erfindungsgemäß verwendeten Komponenten noch zusätzlich ein Desinfektionsmittel und/oder Arzneimittel auf die Schleimhaut aufgebracht werden. Das erfindungsgemäß auf der Schleimhaut entstehende Gel dient dann zur Behandlung von Krankheiten, die die Schleimhaut betreffen.

Die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Gele werden bevorzugt als Trägermaterial für ein Arzneimittel verwendet. Dazu wird dann in eine der beiden Komponentenlösungen das Arzneimittel in der zu applizierenden Dosis eingebracht und dann die beiden Komponenten auf die Schleimhaut aufgetragen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Mittel mit guter Haftung auf der Schleimhaut, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es mindestens zwei miteinander zur Gelbildung befähigte Komponenten physikalisch getrennt voneinander enthält.

Mit dem erfindungsgemäßen Mittel können Gele in einfacher Weise auf der Schleimhaut gebildet werden, die lange und dauerhaft auf der Schleimhaut haften.

Als Komponenten des erfindungsgemäßen Mittels, die physikalisch getrennt voneinander vorliegen, werden bevorzugt mindestens ein Metallsalz und mindestens ein Polysaccharid verwendet. Als Metallsalz wird bevorzugt ein Calciumsalz eingesetzt und besonders bevorzugt wird Calciumchlorid oder ein organisches Calciumsalz verwendet. Als Polysaccharid wird besonders bevorzugt Algin-säure, Polyguluronsäure, Polymannuronsäure, Propylen-glykolalgin-säure, Polygalacturonsäure, deren Salze oder Ester sowie Pektin, insbesondere mit einem niedrigen Veresterungsgrad und deren Mischungen verwendet.

Die beiden Komponenten sind bevorzugt in Wasser gelöst. Dabei enthält die eine Lösung bevorzugt 0,1 bis 50 mMol Metall/100 ml, während die andere Lösung bevorzugt 0,1 bis 12,5 Gew.-% mindestens eines Polysaccharids enthält.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält mindestens eine der beiden Komponenten des erfindungsgemäßen Mittels zusätzlich noch Arzneistoffe, Desinfizienzia, Feuchthaltemittel und/oder Konservierungsmittel oder sonst übliche Zusatzstoffe. So wird beispielsweise zur Erhöhung der Flexibilität des Gels dem Mittel Sorbit oder Glycerin zugegeben. Weiterhin kann es geeignet sein, Tenside zuzusetzen, um die Benetzung zu verbessern.

Die Konzentration der beiden Komponenten des erfindungsgemäßen Mittels ist in der Regel jeweils in etwa gleich. In speziellen Fällen kann es jedoch vorteilhaft sein,

eine der beiden Lösungen mit höherer Konzentration und dafür geringerem Volumen einzusetzen. Durch die Konzentration kann auch die Art des entstehenden Gels beeinflusst werden. So bilden beispielsweise Lösungen niedriger Konzentrationen von Alginat bzw. Pektin einerseits und Metallsalz andererseits dünne Gelfilme während beim Einsatz der Komponenten in hoher Konzentration feste Gelfilme erhalten werden.

Dünne Gelfilme eignen sich insbesondere als Speichelerersatz im Mund- und Rachenbereich und als künstliches Nasensekret in der Nase. Diese dünnen Gelfilme können z. B. erhalten werden, wenn man gleiche Volumina einer Calciumsalzlösung und einer Natriumalginatlösung verwendet, wobei Konzentrationen von 0,1 bis 7 mMol Calcium/100 ml bzw. 0,1 bis 5 Gew.-% Natriumalginat verwendet werden. Bevorzugt wird hier zuerst die Calciumsalzlösung aufgesprüht und anschließend die Alginatlösung aufgesprüht. Für die Schleimhaut des Ösophagus, die durch Sprühen nicht erreicht werden kann, eignet sich am besten das Aufbringen durch Trinken der beiden Komponentenlösungen. Für den Gastrointestinalbereich erfolgt das Auftragen über Sonden oder Katheter. Im Urogenitalbereich werden die Gelfilme durch Aufsprühen oder Auftragen über Sonden oder Katheter erzeugt.

Verwendet man Lösungen mit höheren Konzentrationen, so entstehen festere Gelschichten. Für diesen Fall hat es sich als bevorzugt erwiesen, zuerst die Metallsalzkomponente aufzubringen und anschließend die Polysaccharidkomponente. Von den beiden gelöst vorliegenden Komponenten hat insbesondere bei höheren Konzentrationen, die Metallsalzlösung eine geringere Viskosität. Diese niedrigviskose Lösung kann in die Falten und Unebenheiten der Schleimhaut eindringen. Gibt man dann die höherviskose

- 7 -

Polysaccharidlösung zu, so tritt die Gelbildung auch in den Falten und Unebenheiten der Schleimhaut auf und die Haftung ist aus diesem Grunde sehr gut. Diese festen Gelfilme decken die geschädigte Schleimhaut ab und schützen sie vor Magensäure, Enzymen, Bakterien oder anderen schädlichen Einflüssen von außen. Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens kann der feste Gelfilm an der gewünschten Stelle gezielt aufgebracht werden, indem man z. B. über eine Sonde oder einen Katheter die beiden Komponenten auf das gewünschte Gebiet aufträgt, auftröpfelt oder gießt. Diese Art der Applikation eignet sich z. B. für Erkrankungen der Schleimhaut, die durch Reflux Ösophagitis, Sklerotisierungsulcera im Ösophagus, Magenulcera, Morbus Crohn und Strahlenulcera im Dickdarm hervorgerufen werden sowie für Erkrankungen im Urogenitalbereich.

Die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen, besonders haftfähigen Gele sind insbesondere geeignet zur Verwendung als Trägermaterial für Arzneimittel oder Desinfizienzien. Unter Verwendung des mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Gels lassen sich Arzneimittel und Desinfizienzien gezielt lokal applizieren.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung: Alle Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht, sofern nichts anderes angegeben ist.

B e i s p i e l 1

Es wurde ein Mittel zum Schutz der Schleimhaut hergestellt. Dazu wurde eine Lösung, die Calciumgluconat in einer Konzentration von 0,5 % in destilliertem Wasser enthielt, hergestellt. Diese Lösung wurde mit einem Konservierungsmittel versetzt. Weiterhin wurde eine

- 8 -

Lösung hergestellt, die 0,5 % Natriumalginat in destilliertem Wasser enthielt. Diese Lösung wurde ebenfalls mit einem Konservierungsmittel versetzt. Die beiden Lösungen wurden auf die Schleimhaut aufgesprüht. Es bildete sich ein Gel, das lange auf der Schleimhaut haftete.

B e i s p i e l 2

Es wurde ein Mittel zur Desinfektion von Schleimhaut hergestellt. Dazu wurden 0,5 Gew.-Teile Calciumgluconat in destilliertem Wasser gelöst und mit Konservierungsmittel versetzt. Weiterhin wurden 0,5 Gew.-Teile Natriumalginat und 0,2 Gew.-Teile 4-Chlor-3-Methylphenol in destilliertem Wasser gelöst. Beide Lösungen wurden gleichzeitig auf die Schleimhaut aufgesprüht. Es bildete sich ein Gel, das auf der Schleimhaut haftete.

B e i s p i e l 3

Es wurde ein Mittel hergestellt, das als künstlicher Speichel im Rachenraum verwendet werden kann. Die beiden Komponenten hatten die folgende Zusammensetzung:

<u>Lösung A</u>		<u>Lösung B</u>	
Calciumgluconat	0,5 %	Na-Alginat, hochviskos	0,75 %
Kochsalz	0,1 %	Kochsalz	0,1 %
Kaliumchlorid	0,2 %	Kaliumchlorid	0,2 %
Sorbit	0,2 %	Sorbit	0,2 %
Wasser	ad 100 ml	Wasser	ad 100 ml

- 9 -

B e i s p i e l 4

Es wurde ein Mittel, das als künstlicher Speichel dienen kann, hergestellt mit der folgenden Zusammensetzung:

Lösung A

Calciumgluconat 1 %
Wasser ad 100 ml

Lösung B

Na-Alginat, niedrigviskos 1 %
Pektin 0,2 %
Wasser ad 100 ml

B e i s p i e l 5

Es wurde ein Mittel wie in Beispiel 3 hergestellt, dem zur Verbesserung der Benetzung ein Tensid zugesetzt wurde. Das Mittel hatte die folgende Zusammensetzung:

Lösung A

Calciumgluconat 0,5 %
Cremophor EL (Tensid) 0,025 %
Sorbit 1 %
Wasser ad 100 ml

Lösung B

Na-Alginat, niedrigviskos 0,75 %
Wasser ad 100 ml

B e i s p i e l 6

Es wurde ein als künstlicher Speichel geeignetes Mittel hergestellt mit der folgenden Zusammensetzung:

Lösung A

Calciumgluconat 3 %
Sorbit 5 %
Wasser ad 100 ml

Lösung B

Na-Alginat, sehr hochviskos 0,1 %
Sorbit 5 %
Wasser ad 100 ml

B e i s p i e l 7

Es wurde ein Mittel hergestellt, das als Trägermittel für Neuraminsäure als Wirkstoff dient:

<u>Lösung A</u>		<u>Lösung B</u>	
Calciumgluconat	0,1%	Natrium-Alginat, sehr niedrigviskos	5 %
Wasser	ad 100 ml	Neuraminsäure	0,1 %
		Wasser	ad 100 ml

B e i s p i e l 8

Es wurde ein Mittel hergestellt, das als künstliches Nasensekret verwendet werden kann und direkt in die Nase eingesprüht wird:

<u>Lösung A</u>		<u>Lösung B</u>	
Calciumgluconat	0,5 %	Natrium-Alginat, niedrigviskos	1,5 %
Natriumchlorid	0,75 %	Natriumchlorid	0,75 %
Kaliumchlorid	0,13 %	Kaliumchlorid	0,13 %
Sorbit	0,5 %	Sorbit	0,5 %
Wasser	ad 100 ml	Wasser	ad 100 ml

B e i s p i e l 9

Zum Feuchthalten der Nasenschleimhaut wurde das folgende Mittel hergestellt:

<u>Lösung A</u>		<u>Lösung B</u>	
Calciumgluconat	0,75 %	Natrium-Alginat, niedrigviskos	2 %
Natriumchlorid	1,5 %	Natriumchlorid	1,5 %
Kaliumchlorid	0,23 %	Kaliumchlorid	0,23 %
Sorbit	0,5 %	Sorbit	0,5 %
Wasser	ad 100 ml	Wasser	ad 100 ml

- 11 -

B e i s p i e l 10

Es wurde ein Mittel zur Verwendung als künstliches Nasensekret hergestellt:

Lösung A

Calciumgluconat 2 %
Sorbit 5 %
Wasser ad 100 ml

Lösung B

Natrium-Alginat, niedrigviskos. 1 %
Wasser ad 100 ml

B e i s p i e l 11

Es wurde ein Mittel hergestellt, das zum Aufbringen von Xylometazolin als Vasoconstringens auf die Nasenschleimhaut verwendet wurde:

Lösung A

Calciumgluconat 0,5 %
Natriumchlorid 0,75 %
Kaliumchlorid 0,13 %
Sorbit 0,5 %
Xylometazolin 0,1 %
Wasser ad 100 ml

Lösung B

Natrium-Alginat, niedrigviskos 1,5 %
Natriumchlorid 0,75 %
Kaliumchlorid 0,13 %
Sorbit 0,5 %
Wasser ad 100 ml

B e i s p i e l 12

Es wurde ein Mittel hergestellt, das zum Schutz der Schleimhaut dient:

Lösung A

Calciumgluconat 1 %
Wasser ad 100 ml

Lösung B

Pektin 1 %
Wasser ad 100 ml

- 12 -

B e i s p i e l 13

Es wurde ein Mittel hergestellt, das zum Aufbringen von Neuraminsäure auf die Nasenschleimhaut verwendet wurde:

Lösung A

Calciumgluconat 0,1 %
Wasser ad 100 ml

Lösung B

Natrium-Alginat, sehr niedrigviskos 5 %
Neuraminsäure 0,1 %
Wasser ad 100 ml

B e i s p i e l 14

Es wurde ein Mittel hergestellt, das auf die Schleimhaut des Ösophagus durch Trinken aufgebracht wird:

Lösung A

Calciumgluconat 2 %
Glycerin 2,5 %
Wasser ad 100 ml

Lösung B

Natrium-Alginat, niedrigviskos 1,5 %
Sorbit 1 %
Wasser ad 100 ml

B e i s p i e l 15

Es wurde ein Mittel hergestellt, das gut auf der Schleimhaut des Osophagus haftet:

Lösung A

Calciumgluconat 10 %
Calciumlactobionat 17,5 %
Wasser ad 100 ml

Lösung B

Natrium-Alginat, niedrigviskos 1,5 %
Sorbit 1 %
Wasser ad 100 ml

- 13 -

B e i s p i e l 16

Es wurde ein Mittel zum Aufbringen auf die Schleimhaut des Ösophagus hergestellt:

Lösung A

Calciumlactogluconat 5 %
 Calciumcarbonat 0,9 %
 Zitronensäure 3,4 %
 Wasser ad 100 ml

Lösung B

Natrium-Alginat, sehr niedrigviskos 5 %
 Wasser ad 100 ml

B e i s p i e l 17

Es wurde ein Mittel zum Aufbringen auf die Schleimhaut des Ösophagus hergestellt:

Lösung A

Calciumgluconat 10 %
 Calciumlactobionat 17,5 %
 Wasser ad 100 ml

Lösung B

Natrium-Alginat, sehr niedrigviskos 12,5 %
 Wasser ad 100 ml

B e i s p i e l 18

Es wurde ein Mittel hergestellt, das zum Auftragen auf Magen Ulcera verwendet wurde:

Lösung A

Calciumgluconat 2 %
 Tensid 1 %
 Glycerin 2,5 %
 Wasser ad 100 ml

Lösung B

Natrium-Alginat, niedrigviskos 1,5 %
 Sorbit 1 %
 Wasser ad 100 ml

- 14 -

B e i s p i e l 19

Es wurde ein Mittel hergestellt, das als Trägermittel für Misoprostol als Prostaglandin zur Behandlung eines Magenulcus verwendet wurde:

<u>Lösung A</u>		<u>Lösung B</u>	
Calciumgluconat	10 %	Natrium-Alginat, niedrigviskos	1,5 %
Calciumlactobionat	8,75 %	Misoprostol	0,4 mg
Wasser	ad 100 ml	Wasser	ad 100 ml

B e i s p i e l 20

Es wurde ein Mittel hergestellt, das als Trägermittel für Sucralfat zur Behandlung von Magenulcera diente:

<u>Lösung A</u>		<u>Lösung B</u>	
Calciumgluconat	10 %	Natrium-Alginat, sehr niedrigviskos	5 %
Calciumlactobionat	17,5 %	Sucralfat	1 %
Wasser	ad 100 ml	Wasser	ad 100 ml

B e i s p i e l 21

Es wurde ein Mittel hergestellt, das als Trägermittel für 5-Aminosalicylsäure zur Behandlung von Colitis Ulcerosa verwendet wurde:

<u>Lösung A</u>		<u>Lösung B</u>	
Calciumgluconat	2 %	5-Aminosalicylsäure	4 %
Tensid	1 %	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	0,475 %
Glycerin	2,5 %	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	0,075 %
Wasser	ad 100 ml	Natriumchlorid	0,9 %
		Natriumascorbat	0,05 %
		Natrium-Alginat, niedrigviskos	1 %
		Propylenglykol	2,5 %
		Wasser	ad 100 ml

- 15 -

B e i s p i e l 22

Es wurde ein Mittel hergestellt, das als Trägermittel für 5-Aminosalicylsäure zur Behandlung von Colitis Ulcerosa verwendet wurde:

<u>Lösung A</u>		<u>Lösung B</u>	
Calciumgluconat	10 %	5-Aminosalicylsäure	4 %
Calciumlactobionat	8,75 %	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	0,475 %
Wasser	ad 100 ml	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot x7\text{H}_2\text{O}$	0,075 %
		Natriumchlorid	0,9 %
		Natriumascorbat	0,05 %
		Natriumalginat,	
		sehr niedrigviskos	5 %
		Propylenglykol	2,5 %
		Wasser	ad 100 ml

B e i s p i e l 23

Es wurde ein Mittel hergestellt, das zum Aufbringen auf die Schleimhaut im Rectum verwendet wurde und für die Behandlung von Strahlencolitis geeignet ist:

<u>Lösung A</u>		<u>Lösung B</u>	
Calciumgluconat	2 %	Natrium-Alginat, niedrigviskos	1 %
Tensid	1 %	Sorbit	1 %
Glycerin	2,5 %	Wasser	ad 100 ml
Wasser	ad 100 ml		

- 16 -

B e i s p i e l 24

Es wurde ein Mittel hergestellt, das zum Aufbringen auf die Schleimhaut im Rectum verwendet werden kann:

Lösung A

Calciumgluconat 10 %
Calciumlactobionat 8,75 %
Wasser ad 100 ml

Lösung B

Natrium-Alginat, sehr niedrigviskos 5 %
Wasser ad 100 ml

B e i s p i e l 25

Es wurde ein Mittel hergestellt, das auf die Schleimhaut des Rectum aufgebracht werden kann:

Lösung A

Calciumgluconat 10 %
Calciumlactobionat 8,75 %
Wasser ad 100 ml

Lösung B

Pektin 2 %
Wasser ad 100 ml

B e i s p i e l 26

Es wurde ein Mittel hergestellt, das geeignet ist zum Aufbringen auf die Schleimhaut der Vagina, insbesondere zur Behandlung von Ulcerationen:

Lösung A

Calciumchlorid x 2H₂O 6,6 %
Wasser ad 100 ml

Lösung B

Pektin 5 %
Wasser ad 100 ml

- 17 -

B e i s p i e l 27

Es wurde ein Mittel hergestellt, das zur Feuchthaltung der Vaginalschleimhaut verwendet werden kann:

<u>Lösung A</u>		<u>Lösung B</u>
Calciumgluconat	2 %	Natrium-Alginat, niedrigviskos 1,5 %
Glycerin	2,5 %	Sorbit 1 %
Wasser	ad 100 ml	Wasser ad 100 ml

B e i s p i e l 28

Es wurde ein Mittel hergestellt, das als Träger für Metronidazol zur lokalen Behandlung von Infektionen im Vaginalbereich verwendet wird:

<u>Lösung A</u>		<u>Lösung B</u>
Calciumgluconat	10 %	Natrium-Alginat, sehr niedrigviskos 5 %
Calciumlactobionat	8,75 %	Metronidazol 0,5 %
Wasser	ad 100 ml	Wasser ad 100 ml

B e i s p i e l 29

Ein Patient, 62 Jahre, litt nach einer Hartstrahlenbehandlung unter Xerostomie. Der Mund und Rachenraum wurde mit den Lösungen A und B von Beispiel 3 besprüht. Es bildete sich ein Gel auf der Schleimhaut, das über 12 Stunden lang auf der Schleimhaut haftete und die Schleimhaut feucht hielt. Im Vergleich hielt das handelsübliche Präparat nur etwa eine halbe Stunde und mußte jede halbe Stunde aufgetragen werden, während das erfindungsgemäße Mittel nur zweimal am Tag aufgetragen wurde.

- 18 -

B e i s p i e l 30

Ein Patient, 42 Jahre, litt unter trockener Nasenschleimhaut bei chronischer Rhinosinustitis. Ihm wurde Lösung A und Lösung B gemäß Beispiel 8 nacheinander in die Nase gesprüht. Das sich bildende Gel haftete mehrere Stunden lang auf der Nasenschleimhaut und hielt die Schleimhaut feucht.

B e i s p i e l 31

Ein Patient, 45 Jahre, litt unter schwerer hämorrhagischer Refluxösophagitis (Stadium IV) und unter leichten Sickerblutungen. Über zwei verschiedene Sonden wurden nacheinander durch das Gastroskop zuerst die Lösung A und anschließend die Lösung B von Beispiel 14 appliziert. Auf der Schleimhaut bildete sich unmittelbar danach ein gelartiger Filmbelag, der die Läsionen abdeckte. Auch bei entstehender Peristaltik blieb dieser Film haften.

B e i s p i e l 32

Mit zwei verschiedenen Sonden wurden durch das Gastroskop zuerst Lösung A und anschließend Lösung B nach Beispiel 18 auf ein Ulcus ventriculi appliziert. Auf der Schleimhaut bildete sich ein fester Gelfilm, der auch durch die Peristaltik des Magens nicht abgelöst wurde.

B e i s p i e l 33

Über zwei verschiedene Sonden wurden durch das Gastroskop nacheinander zuerst Lösung A und dann Lösung B von Beispiel 19 auf mehrere Ulcera ventriculi aufgebracht. Es bildete sich ein fester Gelfilm, der auf der Magenschleimhaut haften blieb.

B e i s p i e l 34

Über zwei Sonden wurden nacheinander zuerst Lösung A und gleich anschließend Lösung B von Beispiel 16 auf Sklerotisierungsulcera im distalen Ösophagus nach Varizenverödung aufgebracht. Der entstehende feste Gelfilm blieb mehrere Stunden auf der Schleimhaut haften.

B e i s p i e l 35

Über zwei verschiedene Sonden wurde zuerst Lösung A und anschließend Lösung B von Beispiel 23 auf die Schleimhaut des Colon eines Patienten aufgebracht, der unter Strahlencolitis mit profuser Sickerblutung litt. Der entstehende, sehr feste Gelfilm haftete mehrere Stunden auf der Schleimhaut und löste sich auch durch die Darmperistaltik nicht ab.

B e i s p i e l 36

Über zwei verschiedene Sonden wurden nacheinander Lösung A und anschließend Lösung B von Beispiel 22 auf den Teil der Colonschleimhaut aufgebracht, der durch

Crohnläsionen geschädigt war. Der sich bildende, sehr feste Gelfilm blieb viele Stunden haften, so daß das in dem Gel als Trägermittel enthaltene Arzneimittel lokal an den geschädigten Stellen wirken konnte.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Verbesserung der Haftfähigkeit von Gelen auf der Schleimhaut, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß man zwei
miteinander zur Gelbildung befähigte Komponenten
einzeln auf denselben Bereich einer Schleimhaut
aufträgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß man als
zur Gelbildung befähigte Komponenten mindestens
ein Metallsalz und mindestens ein Polysaccharid
verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 2, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß man als
Polysaccharid Alginsäure, Polyguluronsäure, Poly-
mannuronsäure, Propylenglykolalginsäure, Polygalac-
turonsäure, deren Salze oder Ester, Pektin oder
deren Mischungen verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 2, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß man ein
Calciumsalz und ein niedrig verestertes Pectin
getrennt voneinander aufträgt.
5. Verfahren nach Anspruch 2, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß Calciumglu-
konat in Verbindung mit Natriumalginat verwendet
wird.

- 122 -

6. Verwendung des nach einem der Ansprüche 1 bis 5 erhaltenen Gels als Trägermaterial für ein Arzneimittel.
7. Stoffgemisch zur Herstellung eines Gels zur Behandlung von Schleimhaut, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß man zwei miteinander zur Gelbildung befähigte Komponenten einzeln auf denselben Bereich einer Schleimhaut aufbringt.
8. Mittel mit guter Haftung auf der Schleimhaut, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß es mindestens zwei miteinander zur Gelbildung befähigte Komponenten physikalisch getrennt voneinander enthält.
9. Mittel nach Anspruch 8, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß es als miteinander zur Gelbildung befähigte Komponenten mindestens ein Calciumsalz und mindestens ein Polysaccharid enthält.
10. Mittel nach Anspruch 9, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß es als Calciumsalz Calciumchlorid oder ein organisches Calciumsalz und als Polysaccharid Alginsäure, Polyguluronsäure, Polymannuronsäure, Propylenglykolalginat, Polygalacturonsäure, deren Salze oder Ester, Pektin oder deren Mischungen enthält.
11. Mittel nach einem der Ansprüche 8 bis 10, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die zwei miteinander zur Gelbildung befähigten Komponenten getrennt voneinander in wässriger

- 23 -

Lösung vorliegen, wobei das Metallsalz in einer Konzentration von 0,01 bis 50 mMol Metall/100 ml und das Polysaccharid in einer Konzentration von 0,01 bis 12,5 Gew.% vorliegt.

12. Mittel nach einem der Ansprüche 8 bis 11,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
daß es zusätzlich Arzneistoffe, Desinfizienzia,
Feuchthaltemittel und/oder Konservierungsmittel
enthält.
13. Verfahren zur Behandlung der Schleimhaut,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
daß man mindestens zwei miteinander zur Gelbildung
befähigte Komponenten einzeln auf denselben Be-
reich der Schleimhaut aufbringt.
14. Verfahren nach Anspruch 13, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß man als
zur Gelbildung befähigte Komponenten mindestens
ein Metallsalz und mindestens ein Polysaccharid
verwendet.
15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
daß man als Polysaccharid Alginsäure, Polyguluron-
säure, Polymannuronsäure, Propylenglykolalginsäure,
Polygalacturonsäure, deren Salze oder Ester,
Pektin oder deren Mischungen verwendet.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 15,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
daß man ein Calciumsalz und ein niedrig verestertes
Pektin getrennt voneinander aufträgt.

- 24 -

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 15,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
daß man Calciumglukonat und Natriumalginat ge-
trennt voneinander aufträgt.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 17,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
daß man die zur Gelbildung befähigten Komponenten
in wäßriger Lösung verwendet, wobei das Metallsalz
eine Konzentration von 0,01 bis 50 mMol Metall/100ml
und das Polysaccharid eine Konzentration von 0,01
bis 12,5 Gew.% hat.
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 18,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
daß man auf die Schleimhaut zuerst die das Metall-
salz enthaltende Lösung und anschließend die das
Polysaccharid enthaltende Lösung aufträgt.
20. Verfahren nach Anspruch 13 oder 19,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
daß man die beiden Lösungen nacheinander auf die
Schleimhaut aufsprüht.
21. Verfahren nach Anspruch 13 oder 19,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
daß man die beiden Lösungen durch Trinken auf die
Schleimhaut aufbringt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP86/00750

International Application No

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. ⁴ : A 61 K 47/00; A 61 K 31/725																	
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;">Int.Cl.⁴</td> <td style="padding: 5px;">A 61 K; A 61 L; C 08 B; C 08 L</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl. ⁴	A 61 K; A 61 L; C 08 B; C 08 L											
Classification System	Classification Symbols																
Int.Cl. ⁴	A 61 K; A 61 L; C 08 B; C 08 L																
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category ⁹</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">BE, A, 670837 (GIRADIERE) 31 January 1966, see the whole document, in particular page 8, example 4 --</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-21</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">DE, A, 2224700 (STERWIN AG) 07 December 1972, see the whole document --</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-21</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">EP, A, 0048123 (MERCK & CO.) 24 March 1982, see page 1, line 1-page 2, line 23; page 5, lines 21-28; claim 5 --</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">5, 17, 19</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">EP, A, 0059221 (KYOSEI PHARMACEUTICAL CO.) 08 September 1982 & DE, C, 3152319 cited in the application -----</td> <td></td> </tr> </table>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	X	BE, A, 670837 (GIRADIERE) 31 January 1966, see the whole document, in particular page 8, example 4 --	1-21	X	DE, A, 2224700 (STERWIN AG) 07 December 1972, see the whole document --	1-21	A	EP, A, 0048123 (MERCK & CO.) 24 March 1982, see page 1, line 1-page 2, line 23; page 5, lines 21-28; claim 5 --	5, 17, 19	A	EP, A, 0059221 (KYOSEI PHARMACEUTICAL CO.) 08 September 1982 & DE, C, 3152319 cited in the application -----	
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³															
X	BE, A, 670837 (GIRADIERE) 31 January 1966, see the whole document, in particular page 8, example 4 --	1-21															
X	DE, A, 2224700 (STERWIN AG) 07 December 1972, see the whole document --	1-21															
A	EP, A, 0048123 (MERCK & CO.) 24 March 1982, see page 1, line 1-page 2, line 23; page 5, lines 21-28; claim 5 --	5, 17, 19															
A	EP, A, 0059221 (KYOSEI PHARMACEUTICAL CO.) 08 September 1982 & DE, C, 3152319 cited in the application -----																
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"Δ" document member of the same patent family</p> </div> </div>																	
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search 20 March 1987 (20.03.87)</td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report 03 April 1987 (03.04.87)</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">International Searching Authority European Patent Office</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search 20 March 1987 (20.03.87)	Date of Mailing of this International Search Report 03 April 1987 (03.04.87)	International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer											
Date of the Actual Completion of the International Search 20 March 1987 (20.03.87)	Date of Mailing of this International Search Report 03 April 1987 (03.04.87)																
International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer																

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO.

PCT/EP 86/00750 (SA 15773)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 26/03/87

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
BE-A- 670837	31/01/66	NL-A- 6513330 DE-A- 1467921 GB-A- 1122796	15/04/66 20/02/69
DE-A- 2224700	07/12/72	NL-A- 7206716 GB-A- 1384537	22/11/72 19/02/75
EP-A- 0048123	24/03/82	None	
EP-A- 0059221	08/09/82	WO-A- 8200762 JP-A- 57046918 GB-A- 2093697 JP-A- 57046919	18/03/82 17/03/82 08/09/82 17/03/82

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 86/00750

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. 4 A 61 K 47/00; A 61 K 31/725		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. 4	A 61 K; A 61 L; C 08 B; C 08 L	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art [*]	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	BE, A, 670837 (GIRADIERE) 31. Januar 1966 -siehe das ganze Dokument, insbesondere Seite 8, Beispiel 4 --	1-21
X	DE, A, 2224700 (STERWIN AG) 7. Dezember 1972 siehe das ganze Dokument --	1-21
A	EP, A, 0048123 (MERCK & CO.) 24. März 1982 siehe Seite 1, Zeile 1 - Seite 2, Zeile 23; Seite 5, Zeilen 21-28; Patentanspruch 5 --	5,17,19
A	EP, A, 0059221 (KYOSEI PHARMACEUTICAL CO.) 8. September 1982 & DE, C, 3152319 (in der Anmeldung erwähnt) -----	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 20. März 1987		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts - 3 APR 1987
Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten M. VAN MOL

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 86/00750 (SA 15773)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 26/03/87

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
BE-A- 670837	31/01/66	NL-A- 6513330 DE-A- 1467921 GB-A- 1122796	15/04/66 20/02/69
DE-A- 2224700	07/12/72	NL-A- 7206716 GB-A- 1384537	22/11/72 19/02/75
EP-A- 0048123	24/03/82	Keine	
EP-A- 0059221	08/09/82	WO-A- 8200762 JP-A- 57046918 GB-A- 2093697 JP-A- 57046919	18/03/82 17/03/82 08/09/82 17/03/82

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82